CORSO INTEGRATO DI GENETICA
a.a. 2011/2012
Prof Alberto Turco

6.10.11

Lezioni 5 e 6

Eredità non tradizionale:
Imprinting genomico
Disomia uniparentale

(Neri Genuardi capp 6 e14)

EREDITA’ NON TRADIZIONALE

Mosaicismo

Imprinting genomico

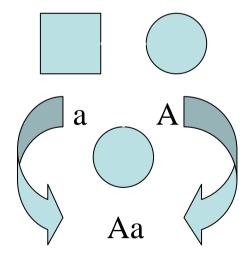
Disomia uniparentale

Eredità mitocondriale

Espansione di triplette

Eredità digenica

Eccezioni al mendelismo
1.Imprinting

schema di Mendel gli alleli di origine paterna
e materna si equivalgono

IMPRINTING GENOMICO (GAMETICO)

Importante meccanismo di regolazione genica non tradizionale (mendeliana) mediante il quale solo una delle copie parentali di un gene (allele) viene espressa nella successiva generazione

Espressione monoallelica differenziale di alcuni geni in un figlio/a, a seconda del sesso del genitore che ha trasmesso quell'allele.

Fenomeno di attivazione o inattivazione genica (ipermetilazione) differenziale durante la gametogenesi.

Modificazione funzionale e temporanea del gene (la sequenza non muta)

Meccanismo epigenetico

IMPRINTING GENETICO

- modificazione cromatina che altera l'espressione del gene ma non la sequenza

- è una forma reversibile di inattivazione genica

- Non è una mutazione
- avviene durante gametogenesi
- "Imprinting center" controlla lo switch o conversione

- Metilazione del DNA (CpG)

TRAPIANTO PRONUCLEARE
(prima prova esistenza imprinting)

Genoma materno → embrione
Genoma paterno → placenta

NB: Non equivalenti!!

ANDROGENOTE / Mola idatiforme } P/P — No embryo, OK placenta

GINOGENOTE (Partenogenesi) / Teratoma ovarico } M/M — No placenta, ±OK embryo

Human Triploidies:

P/P/M { embryo ☹ / placenta ☺

M/M/P { placenta ☹ / embryo ☺

SPERM
EGG
TRANSPLANT
FERTILIZED EGG
WITHOUT NUCLEUS
EMBRYO
MOUSE

EGG
EGG
GYNOGENETIC
FAILURE OF
EXTRA-EMBRYONIC
DEVELOPMENT

SPERM
SPERM
ANDROGENETIC
FAILURE OF
EMBRYONIC
DEVELOPMENT

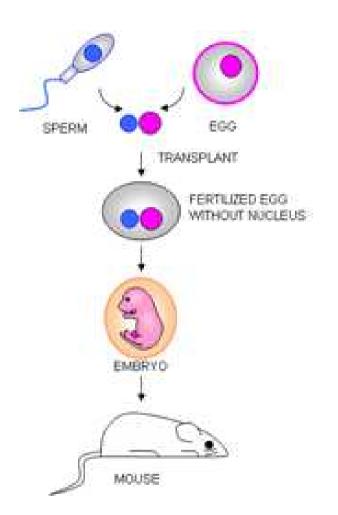
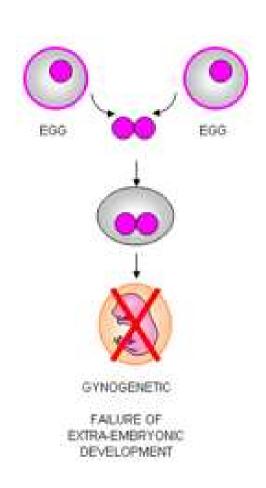
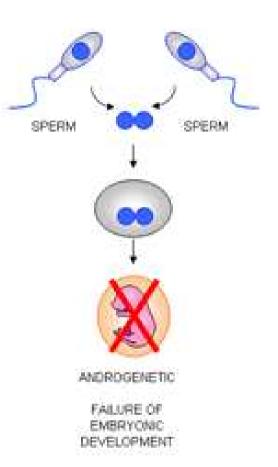



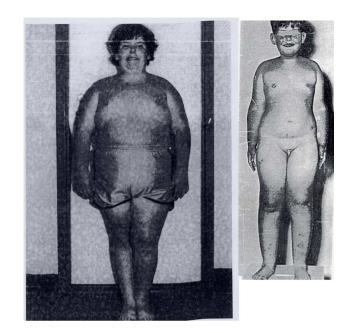
Tabella 6.4 Dimostrazione dell'esistenza dell'imprinting genomico

Trapianto pronucleare nel topo
Mola vescicolare nell'uomo
Teratoma ovarico
Fenotipi nelle triploidie
Disomie uniparentali
Alcune sindromi genetiche

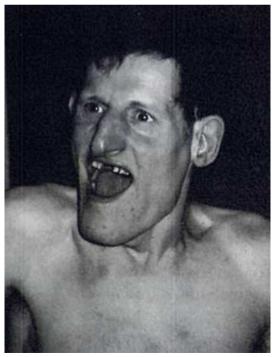
Neri G, Genuardi M. Genetica umana e medica. Elsevier Masson, Milano, 2007

Prader-Willi Syndrome

1: 15.000/30.000

- Ipotonia centrale neonatale
- Difficoltà di alimentazione/ difetto di accrescimento nel periodo neonatale e nella prima infanzia
- Iperfagia / incremento ponderale rapido (1-6 anni) - obesita'
- Caratteristiche morfofacciali peculiari
- Ipogonadismo
- Ritardo psicomotorio
- Bassa statura

Angelman Syndrome

1:10.000/20.000

- Grave ritardo mentale
- Compromissione del linguaggio
- Epilessia
- Anomalie dell'EEG
- Caratteristiche morfofacciali peculiari
- Microcefalia
- Atassia
- Comportamento tipico (riso frequente, eccitabilità, ipercinesia, ..)

Prader-Willi

- Bassa statura
- Obesità
- Ipogonadismo
- Mani e piedi piccoli
- Ritardo mentale

Angelman

- Bassa statura
- Ritardo mentale grave
- Convulsioni
- Postura tipica
- Facilità al riso

Tratte da Nussbaum et al, Thompson & Thompson Genetics in Medicine, WB Saunders Co. e da Jorde et al, Medical genetics, Mosby

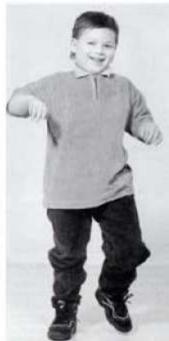
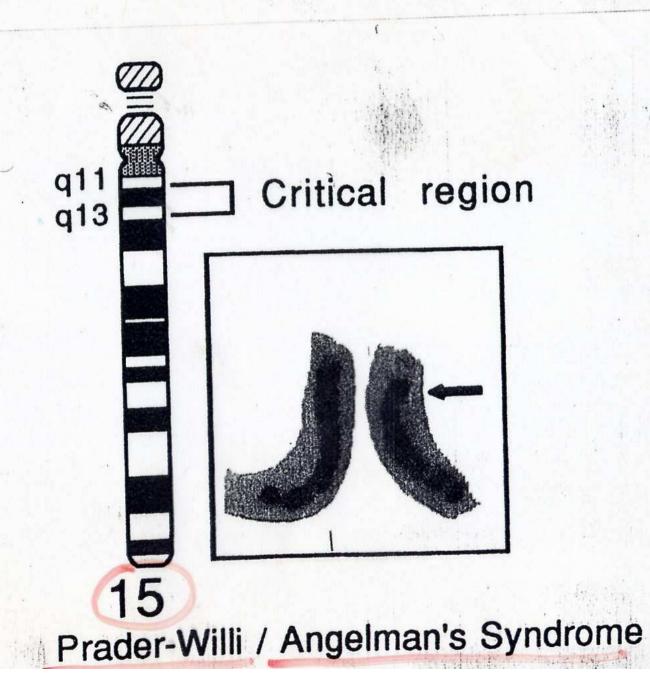



Figura 15.1 Fenotipi caratteristici di alcune malattie da imprinting genomico. Due pazienti con sindrome di Angelman in età differenti: si può osservare che l'aspetto è piuttosto gradevole, che vi è una facies poco espressiva con tendenza a tenere la bocca semiaperta. Da notare anche la scarsa pigmentazione dei capelli, degli occhi e della cute (a, b). Fisionomia caratteristica dei pazienti con sindrome di Prader-Willi: facies rotondeggiante, (occhi a "mandorla"), naso dritto (c). Le mani della paziente con la caratteristica acromicria (d). Paziente con sindrome di Beckwith-Wiedemann: si ossevi la facies grossolana, la macroglossia, l'angioma al centro della fronte. Tutte queste caratteristiche tendono a sfumare con la crescita (e). (Da Cohen M, Neri G, Weksberg R, *Overgrowth Syndromes*. Oxford University Press, New York, 2002.)

Neri G, Genuardi M. Genetica umana e medica. Elsevier Masson, Milano, 2007

q11
q13
Critical region
15
Prader-Willi / Angelman's Syndrome

FISH ANALYSIS OF CHROMOSOME 15 - PRADER-WILLI SYNDROME

Normal

Deletion

Deletion of 15q11.2-q13

Normal

Deletion

IMPRINTING GENOMICO (GAMETICO)
A
B
A
B
P
M
sperm
ovocita
sperm
Gameti
Cellula Somatica maschile
Cellule Somatice femminile
Spermatogenesi
Oogenesi
- Eliminazione "vecchio" imprinting
- Ristabilimento "nuovo" imprinting specifico di sesso

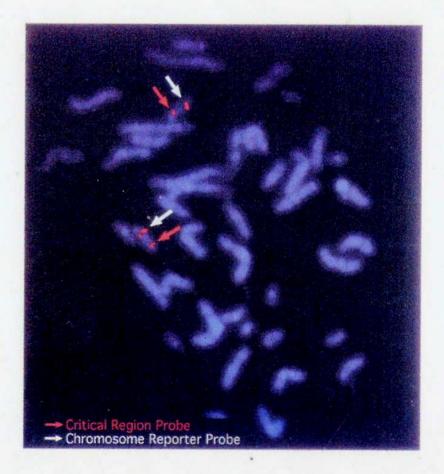
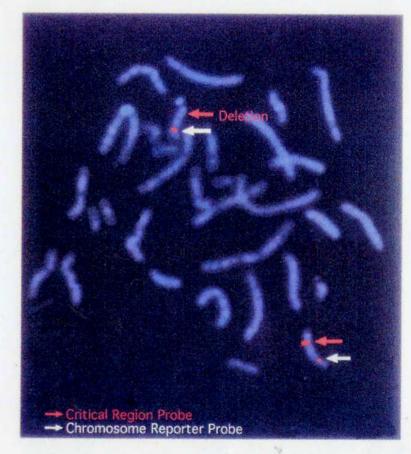
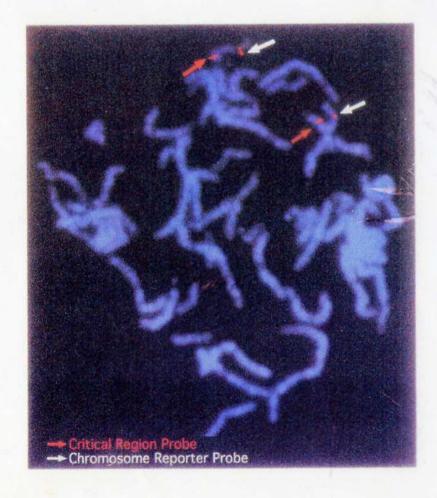
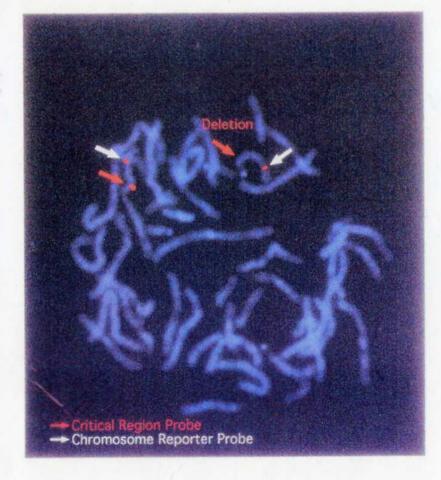
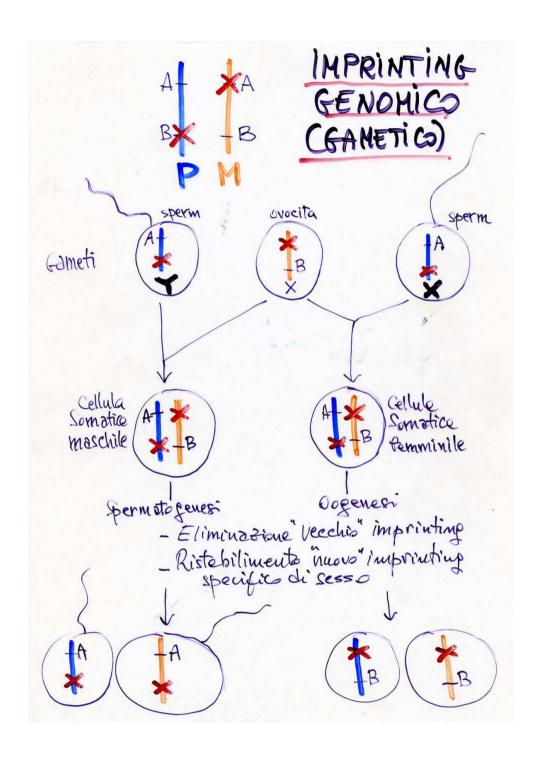
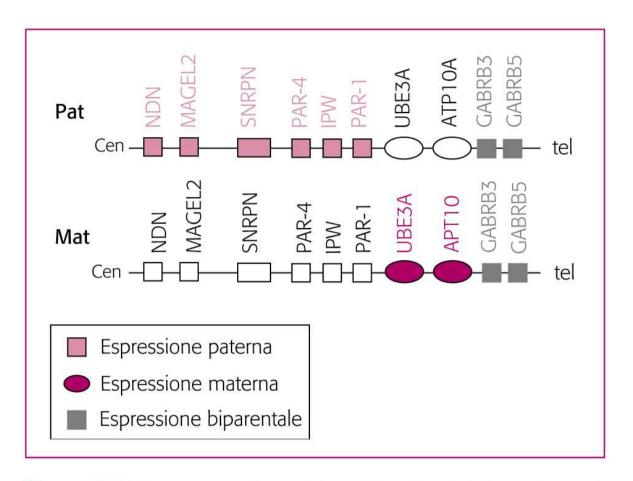



Figura 15.2 Rappresentazione dei geni imprinted della regione critica 15q11-q13. Il centro dell'imprinting ha una struttura bipartita (si veda la Figura 5.6) e regola l'espressione di molti geni (per esempio *SNRPN*, *MAGEL2*, *NDN*), espressi sul cromosoma paterno e identificati con i quadratini colorati in rosa, e due geni (*UBE3A* e *ATP10A*) espressi sul cromosoma materno e rappresentati con ovali di colore fucsia. (Modificata da Maher ER., *Hum Mol Genet* 2005, 14: 133-138.)

Neri G, Genuardi M. Genetica umana e medica. Elsevier Masson, Milano, 2007

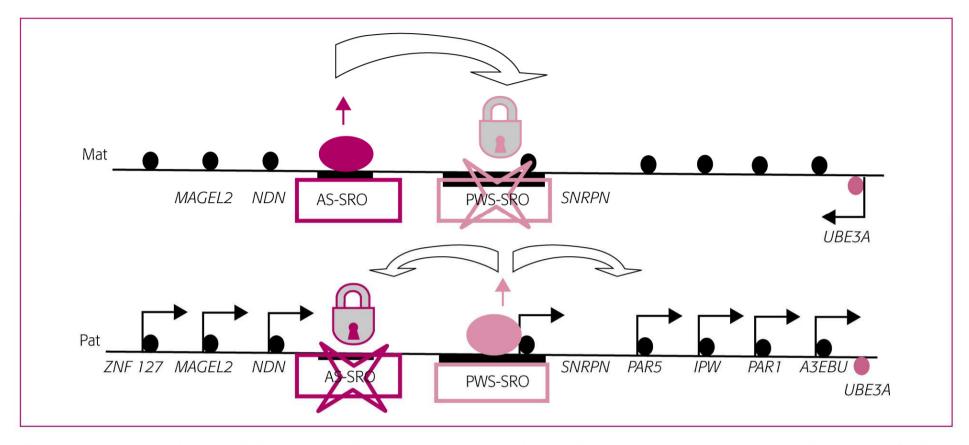



Figura 6.5 Struttura del centro dell'imprinting della regione 15q11-q13. Si tratta di una struttura bipartita costituita da PWS-SRO (regione Prader-Willi; 4,3 kb, include il promotore e il primo esone di *SNRPN*) e AS-SRO (regione Angelman; 0,88 kb, localizzato a 35 kb a monte di *SNRPN*), dove SRO sta per Shortest Region of deletion Overlap e indica il centro dell'imprinting. Sull'allele materno (Mat) l'unità regolatrice AS-SRO inattiva PWS-SRO, insieme all'espressione di tutti i geni da esso dipendenti; sull'allele paterno (Pat) l'unità regolatrice PWS-SRO silenzia AS-SRO permettendo l'espressione di tutti i geni, escluso *UBE3A* che è espresso solo dall'allele materno (i geni sono rappresentati dalle palline nere; le frecce indicano che il gene è espresso, il lucchetto indica la metilazione e quindi l'inattivazione). (Modificata da Shemer R, Hershko AY, Perk J. *The imprinting box of the Prader-Willi/Angelman syndrome domain*. Nat Genet 2000, 26: 440-443.)

Neri G, Genuardi M. Genetica umana e medica. Elsevier Masson, Milano, 2007

Tabella 15.1 Condizioni associate a difetti dell'imprinting

Sindrome di Prader-Willi
Sindrome di Angelman
Sindrome di Beckwith-Wiedemann
Diabete mellito neonatale transitorio
Sindrome di Silver-Russell
Disomia uniparentale del cromosoma 14

Neri G, Genuardi M. Genetica umana e medica. Elsevier Masson, Milano, 2007

DISOMIA UNIPARENTALE (

Presenza di due copie dello stesso cromosoma ereditate dallo stesso genitore mentre nessuna copia proviene dall'altro genitore

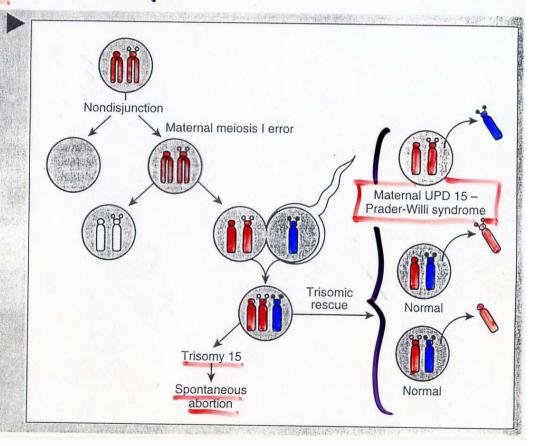
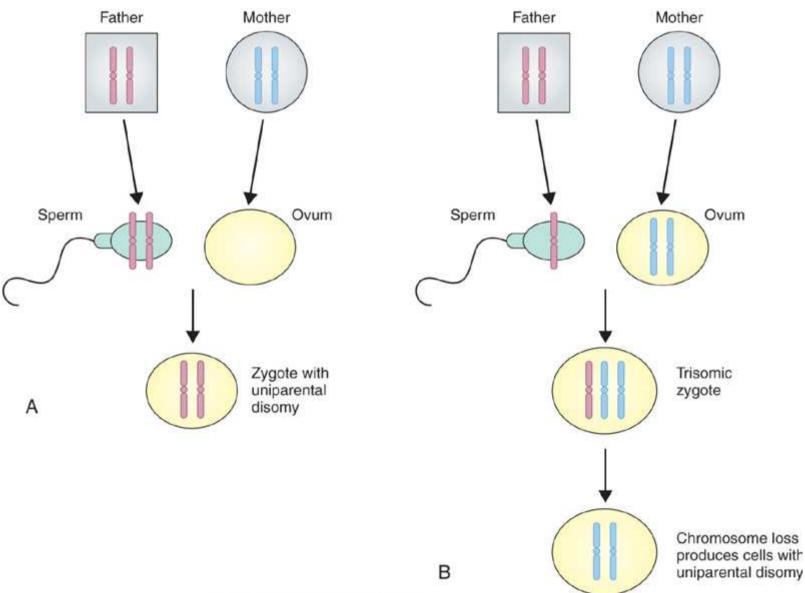
Richiede una non-disgiunzione (meiotica), e una successiva perdita (postzigotica)

DISOMIA UNIPARENTALE

ISODISOMIA (OMODISOMIA)

ETERODISOMIA

FIGURE 9-1

Mechanism for Uniparental Disomy. *This example illustrates a mechanism for uniparental disomy caused by a maternal meiosis I error involving chromosome 15. When the aberrant egg is fertilized by a normal sperm, the resulting zygote is trisomic for chromosome 15. For maternal uniparental disomy to arise, the paternal chromosome 15 must be lost during early embryonic development in cells destined to give rise to embryonic tissue.*

Disomia uniparentale: meccanismi

Jorde et al: Medical Genetics, 4th Edition.

DISOMIA UNIPARENTALE

Genomic imprinting and uniparental disomy (UPD)

Expert Reviews in Molecular Medicine©2002 Cambridge University Press

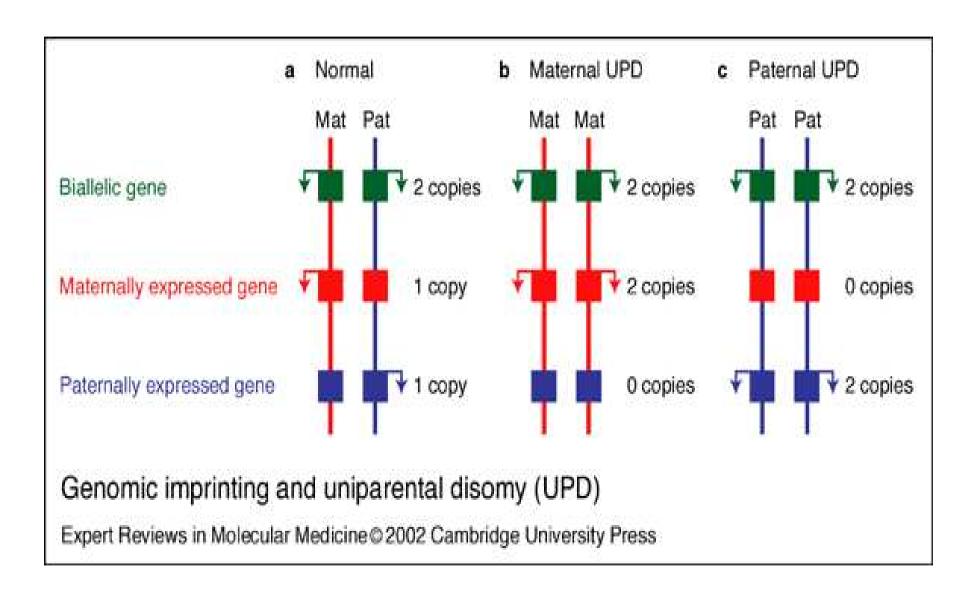



Tabella 15.3 Cause genetiche della sindrome di Prader-Willi

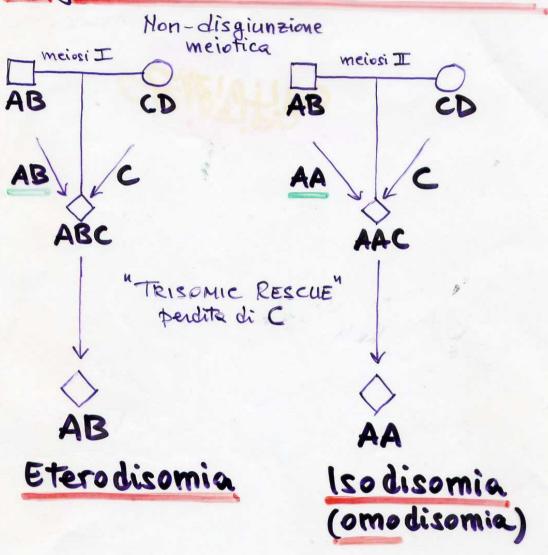
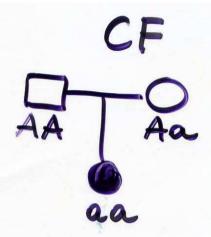
Causa	Incidenza (%)	Commento
Delezione 15q11-q13 paterna	70%	Si associa comunemente a ipopigmentazione
Disomia uniparentale materna	20-25%	Entrambi i cromosomi 15 sono di origine materna
Difetto dell'imprinting	3-5%	È presente una delezione del centro dell'imprinting (*PWS-SRO*)
Altre anomalie cromosomiche	2%	Traslocazioni o altri riarrangiamenti che interessano il cromosoma 15

Neri G, Genuardi M. Genetica umana e medica. Elsevier Masson, Milano, 2007

Tabella 15.2 Cause genetiche della sindrome di Angelman

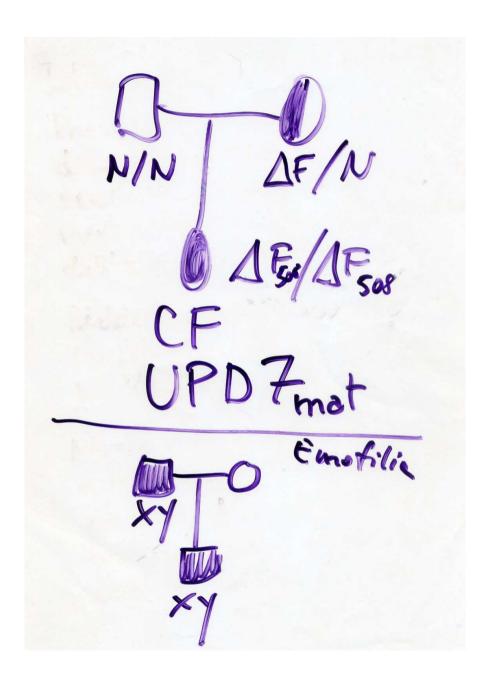
Causa	Incidenza (%)	Commento
Delezione 15q11-q13 materna	70%	Si associa comunemente a ipopigmentazione
Mutazione sull'allele materno di *UBE3A*	5-7%	La madre può essere portatrice sana
Disomia uniparentale paterna	2-3%	Entrambi i cromosomi 15 sono di origine paterna
Difetto dell'imprinting	3-5%	È presente una delezione del centro dell'imprinting (*AS-SRO*)
Altre anomalie cromosomiche	2%	Traslocazioni o altri riarrangiamenti che interessano il cromosoma 15
Cause sconosciute	15%	Tutti i test diagnostici disponibili risultano negativi (FISH, metilazione, analisi mutazionale di *UBE3A*)

Neri G, Genuardi M. Genetica umana e medica. Elsevier Masson, Milano, 2007

Origine della Disomia Uniparentale
Non-disgiunzione meiotica
meiosi I
AB
CD
AB
C
ABC
AB
Eterodisomia
meiosi II
AB
CD
AA
C
AAC
AA
Isodisomia
(omodisomia)
"TRISOMIC RESCUE"
perdita di C

ISODISOMIA
UNIPARENTALE
MATERNA
cromosoma 7
(Am J Hum Genet 42:217, 1988)

N/N
ΔF/N
ΔF508/ΔF508
CF
UPD7mat
Èmofilie
XY
XY

Conseguenze della Disomia Uni Parentale

1) Nessuna conseguenza (fenotipica)

2) Malattia autosomica recessiva (iso-omo)

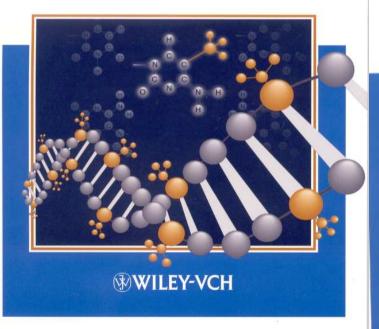
Esempi: CF (c.7), SMA (c.5), Deficit C4 (6), S. Bloom (c.15), talassemie

3) Patologie da geni "imprinted"

Es: PWS, AS

Stephan Beck, Alexander Olek (Eds.)

The Epigenome

Molecular Hide and Seek

Stephan Beck, Alexander Olek (Eds.)

The Epigenome

Molecular Hide and Seek

This is the first book that describes the role of the Epigenome (cytosine methylation) in the interplay between nature and nurture. It focuses and stimulates interest in what will be one of the most exciting areas of post-sequencing genome science: the relationship between genetics and the environment.

Written by the most reputable authors in the field, this book is essential reading for researchers interested in the science arising from the human genome sequence and its implications on health care, industry and society.

www.wiley-vch.de

ISBN 3-527-30494-0

Finding the fifth base: Genome-wide sequencing of cytosine methylation

Ryan Lister[1,2] and Joseph R. Ecker[1,2,3]

[1]*Genomic Analysis Laboratory, The Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, California 92037, USA;* [2]*Plant Biology Laboratory, The Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, California 92037, USA*

Complete sequences of myriad eukaryotic genomes, including several human genomes, are now available, and recent dramatic developments in DNA sequencing technology are opening the floodgates to vast volumes of sequence data. Yet, despite knowing for several decades that a significant proportion of cytosines in the genomes of plants and animals are present in the form of methylcytosine, until very recently the precise locations of these modified bases have never been accurately mapped throughout a eukaryotic genome. Advanced "next-generation" DNA sequencing technologies are now enabling the global mapping of this epigenetic modification at single-base resolution, providing new insights into the regulation and dynamics of DNA methylation in genomes.

Genome Res 2009

Nature Reviews Genetics | AOP, published online 28 September 2010; doi:10.1038/nrg2893

COMPLEX DISEASE

Epigenomics gets personal

> we may each have 'personalized' epigenomic signatures that provide information about our risk of disease.

Despite much recent success in identifying variants that are associated with complex diseases, our ability to predict disease risk from genetic information remains limited in most cases. A recent study suggests a new approach to this problem: it shows that we may each have 'personalized' epigenomic signatures that provide information about our risk of disease.

To be useful for prediction, epigenomic patterns would need to be stable in individuals. However, previous studies suggest that many epigenetic marks are likely to change owing to environmental exposures or ageing. The new study — led by the Feinberg, Irizarry and Fallin group — looked at the stability of epigenomic patterns over time. They examined global DNA methylation in samples from 74 participants in the AGES (Age, Gene/Environment Susceptibility) study in Reykjavik, Iceland, who had provided two DNA samples at time points 11 years apart.

The authors used comprehensive high-throughput array-based relative methylation (CHARM) analysis to assess CpG methylation in these samples. From the sample taken at the later time point, they identified 227 regions for which methylation patterns are highly variable among individuals. Feinberg and colleagues then looked at these variably methylated regions (VMRs) in the sample from the earlier time point and found two distinct groups: VMRs that were dynamic over the intervening 11 years and VMRs that remained stable over time.

Do stable VMRs correlate with disease risk? Feinberg and colleagues identified four VMRs that were significantly correlated at both time points with body mass index — a phenotype that is itself correlated with various complex disease phenotypes. Interestingly, some of these VMRs are located at or close to genes that have been previously implicated in obesity.

These findings set the scene for using epigenetic signatures to identify associations between methylation status and disease risk at particular regions of the genome, and potentially to identify new disease-associated genes. An important next step will be to identify more VMRs from larger numbers of individuals from different age-groups and populations.

Louisa Flintoft

ORIGINAL RESEARCH PAPER Feinberg, A. P. *et al.* Personalized epigenomic signatures that are stable over time and covary with body mass index. *Sci. Transl. Med.* **2**, 49ra67 (2010)